

Interaksjoner mellom HIV- infeksjon og malaria

Av

Nina Qviller



Obligatorisk skriftlig oppgave i medisinstudiet høsten 2004, Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo.

Veileder: Bjørn Myrvang, Infeksjonsmedisinsk avdeling, Ullevål universitetssykehus.

INNHALDSFORTEGNELSE:

Sammendrag

Innledning

Påvirkning av malaria på HIV-infeksjon

Påvirkning av HIV-infeksjon på malaria

Interaksjoner mellom HIV-infeksjon og malaria under graviditet

1. Økt overføring av HIV-smitte fra mor til barn
2. Økt spedbarnsdødelighet
3. Økt forekomst av anemi under graviditet
4. Økt alvorlighetsgrad av malaria hos den gravide
5. Oppsummering

Konklusjon

Litteraturhenvisninger

Figurer

Abstract

SAMMENDRAG

Malaria er en av verdens hyppigst forekommende infeksjonssykdommer og medfører hvert år et høyt antall dødsfall. De fleste tilfellene av malariainfeksjon finner sted i Afrika sør for Sahara, og denne regionen har også den største forekomsten av HIV-smittede. Mulighetene for interaksjoner mellom malaria og HIV-infeksjon er dermed av stor betydning for befolkningens helsetilstand i dette området. Dette gjelder også i Sørøst-Asia, hvor malariaforekomsten er høy og antallet HIV-smittede øker.

De første studiene av mulige interaksjoner konkluderte med at det ikke forelå slike. Nyere studier har imidlertid endret dette synet. Disse studiene viser at malaria- og HIV-infeksjon påvirker hverandre gjensidig og fører til progresjon av begge infeksjonene. HIV-smittede har økt risiko for malaria, mens en akutt malariainfeksjon kan øke HIV-replikasjonen og føre til økt alvorlighetsgrad av HIV-infeksjonen.

Interaksjonene mellom malaria- og HIV-infeksjon er mest alvorlige hos gravide, hvor HIV-infeksjon gir økt risiko for malariainfeksjon i placenta. Dette medfører økt forekomst av spedbarnsdødelighet og økt overføring av HIV-smitte fra mor til barn. Kvinner med flere enn to svangerskap oppnår normalt en graviditetsspesifikk immunitet mot malaria, men HIV-smittede flergangsgravide mangler denne immuniteten. Samtidig infeksjon med HIV og malaria øker forekomsten av anemi under graviditet, og dette gir igjen økt risiko for HIV-overføring fra mor til barn.

Malariamedikamenter er på den annen side vist å hemme en HIV-infeksjon ved å redusere HIV-replikasjonen. På denne måten kan man bremse progresjon av HIV-infeksjonen og risikoen for HIV-overføring. Forebygging og behandling av malaria under graviditet kan trolig være sentralt i å hindre overføring av HIV-smitte fra mor til barn.

Selv om de første studiene med tanke på interaksjoner ikke viste tegn til slike, har nyere studier konkludert i motsatt retning. Dette kan følgelig være av betydning for befolkningen i områder med høy forekomst av både malaria- og HIV-infeksjon, hovedsakelig i Afrika sør for Sahara. Studiene som til nå er foretatt viser imidlertid ingen alvorlig innvirkning på morbiditet og mortalitet i de aktuelle områder. Dette betyr at interaksjoner mellom HIV-infeksjon og malaria foreløpig ikke er vist å være av stor betydning for folkehelsen.

INNLEDNING

Malaria er en av verdens hyppigst forekommende infeksjonssykdommer, og det er beregnet at over en million mennesker hvert år dør av sykdommen (1). Ca 30 % av de 300 millioner årlige tilfeller av akutt malaria finner sted i Afrika sør for Sahara. Denne regionen har også den største forekomsten av HIV-smittede (se figur 1). I følge beregninger er 30 millioner mennesker smittet av HIV i løpet av de to siste tiårene. Mulighetene for interaksjoner mellom malaria og HIV-infeksjon er følgelig av stor betydning for befolkningens helse i dette området. Dette gjelder i økende grad også i Sørøst-Asia, hvor HIV-epidemien er på fremmarsj i områder med høy malariaforekomst (se figur 2). Man trodde tidligere at det ikke forekom interaksjoner mellom de to infeksjonene, men nyere studier i Afrika har endret dette synet. I denne oppgaven har jeg sett på de laboratoriestudier og epidemiologiske studier som foreligger når det gjelder interaksjoner mellom malaria og HIV-infeksjon. Undersøkelsene er stort sett alle utført hos pasienter med *P. falciparum*-infeksjon, og når malaria er omtalt i det etterfølgende, så dreier det seg om *falciparum*-malaria.

PÅVIRKNING AV MALARIA PÅ HIV-INFEKSJON

I følge en studie fra 1998 kan malariaantigener fremme HIV-infeksjon via aktivering av T-celler og øke virusreplikasjonen via cytokinproduksjon (2). Studier har tidligere vist at immunaktivering ved vaksinasjon og infeksjoner øker HIV-replikasjonen og progresjonen av HIV-infeksjon til AIDS. Interleukiner og TNF-alfa er med på å øke HIV-replikasjonen, og malariainfeksjon stimulerer HIV-replikasjon gjennom TNF-alfa og aktivering av virustranskripsjon.

Laboratoriestudier fra både 1993 (3) og 1998 (4) har vist at malariamedikamenter kan hemme forløpet av HIV-infeksjon. Man fant her at malariamedikamenter hemmer *in vitro*-replikasjonen av HIV. Høy plasmakonsentrasjon av klorokin hos HIV-pasienter behandlet for en akutt malariainfeksjon ble vist å ha en hemmende effekt på HIV-replikasjonen hos disse pasientene.

En studie fra Malawi viser at mengden av HIV i blodet er høyere hos pasienter med malaria og at virusmengden hos noen kan bli delvis redusert med malariamedikamenter (5). Det er

tidligere vist at andre infeksjoner samtidig med HIV-infeksjon øker plasmakonsentrasjonen av HIV, mens behandling for disse reduserer virusmengden. Økt HIV-replikasjon skyldes trolig proinflammatoriske cytokiner og aktivering av CD4-positive T-celler. HIV-smittede med lave CD4-tall har oftere symptomatisk malaria, og malaria kan øke overføring av HIV-smitte fra mor til barn. In vitro-studier viser dessuten at HIV-replikasjonen øker i celler eksponert for malariaantigen.

Det er antatt at malariainfeksjon øker HIV-replikasjonen gjennom cytokinproduksjon (5). Større virusmengde hos HIV-pasienter med andre samtidige infeksjoner har sammenheng med økning i RNA forårsaket av andre infeksjose patogener. Behandling med malariamedikamenter har vist en signifikant reduksjon i konsentrasjonen av HIV-RNA hos malariapasienter, og dette tyder på at malaria stimulerer HIV-replikasjonen. Det er påvist økt plasmakonsentrasjon av TNF-alfa hos pasienter med malaria, men mens mengden av TNF-alfa sank til kontrollgruppens nivåer etter behandling med malariamedikamenter, var mengden av HIV i blodet fortsatt forhøyet. Dette kan tyde på flere årsaker til økt HIV-replikasjon. HIV i plasma blir produsert av CD4-positive lymfocytter. Malariainfeksjon øker aktiveringen av CD4-positive celler, og antall målceller for HIV-infeksjonen blir derfor økt. CD4-celleaktivering på grunn av malaria er trolig forøket også etter malariaterapi. Det foreligger følgelig en viktig interaksjon mellom malaria- og HIV-infeksjon, da pasienter med malaria har en høyere forekomst av HIV-RNA enn kontrollgruppen, og det hos noen pasienter kan oppnås en signifikant reduksjon av virusmengden fire uker etter malariabehandling.

Infeksjoner og vaksinasjoner kan føre til en økning av mengden HIV i plasma, noe som ofte er assosiert med fall i CD4-tall. Infeksjoner fører til en økning av cytokiner, og dette medfører igjen aktivering av T-celler og dermed flere celler tilgjengelig for HIV-replikasjon. In vitro-studier har vist at eksponering av HIV-infiserte T-cellekulturer for malariaantigener har ført til signifikant forhøyet virusreplikasjon (2).

I en studie fra 2002 ble det funnet en økt mengde HIV-partikler som stammet fra CD14-makrofager og CD26-lymfocytter hos pasienter med akutt malariainfeksjon (6). Dette samsvarte med en markert økning i plasmakonsentrasjonen av både proinflammatoriske cytokiner og markører på makrofag- og lymfocytaktivering hos pasienter med akutt malaria. Fjerning av malariaparasitten ved bruk av malariamedikamenter førte til en reduksjon av HIV-partikler som stammet fra CD14-makrofager, og dette samsvarte med en markert

nedgang i systemisk immunaktivering. En akutt malariainfeksjon påvirker altså virus-vert-dynamikken hos HIV-smittede på cellulært nivå ved en reversibel induksjon av HIV-replikasjon i CD14-makrofager, assosiert med forandringer i immunaktiveringen.

Man fant videre at mengden av lymfocytt-derivert HIV fra CD26-lymfocytter var høyere hos pasienter med malaria både under den akutte malariainfeksjonen og fire uker etter behandling med malariamedikamenter. Symptomatisk malariainfeksjon var dessuten assosiert med HIV-replikasjon i CD14-makrofager, og denne virusreplikasjonen ble redusert etter malariabehandling. Plasmakonsentrasjonen av proinflammatoriske cytokiner og markører på celleaktivering var forhøyet hos de med malariainfeksjon, men ble signifikant redusert etter behandling med malariamedikamenter. Ved akutt malariainfeksjon økte mengden HIV som stammet fra CD14-makrofager fra under 2 % til 10 %. Økt mengde HIV som er påvist å stamme fra CD26-lymfocytter indikerer at det foregår HIV-replikasjon i aktiverte lymfocytter. Det er indikasjon for at det skjer en aktivering av både lymfocytter og makrofager under en infeksjon med *P. falciparum*-malaria. Økt virusproduksjon er funnet fra begge disse reservoarene. En akutt infeksjon med *P. falciparum*-malaria påvirker altså dynamikken mellom HIV og vert på cellulært nivå. En reversibel induksjon av HIV-replikasjon i CD14-makrofager under en malariainfeksjon er assosiert med forandringer i immunaktiveringen.

Infeksjoner som rammer HIV-smittede fører til en immunaktivering med påfølgende økt HIV-replikasjon og progredierende HIV-infeksjon (7). Progresjon av HIV-infeksjon til AIDS er direkte relatert til fallende CD4-tall og økt mengde HIV i plasma og lymfoid vev. Immunaktiveringen er assosiert med økt sekresjon av TNF-alfa og interleukiner. Infeksjoner øker HIV-replikasjonen og virusmengden og fremskynder slik sykdomsprogresjonen. En slik kronisk immunaktivering på grunn av stadige infeksjoner kan være en medvirkende årsak til HIV-epidemiens omfang i Afrika (7). Det er holdepunkter for at dette fører til at HIV smitter lettere og at infeksjonen progredierer raskere.

Malariaantigener oppregulerer HIV-replikasjonen gjennom induksjon av TNF-alfa og påfølgende aktivering av viral transkripsjon. Motsatt kan malariamedikamenter redusere mengden av HIV. Virusmengden er vist signifikant redusert etter fire ukers behandling med malariamedikamenter ved aktiv malariainfeksjon. Behandling av malaria hos pasienter med både malaria- og HIV-infeksjon vil trolig redusere HIV-progresjonen og virustransmisjonen. Spesielt gjelder dette hos gravide og barn med HIV-infeksjon. Hos barn av mødre med både

HIV-infeksjon og malaria er det dessuten funnet økt forekomst av medfødt malaria og økt spedbarnsdødelighet. Behandling av andre infeksjoner i befolkningen er derfor blitt sterkt anbefalt for å begrense AIDS-epidemien, og spesielt der hvor store befolkningsgrupper er affisert av disse infeksjonene (7).

Malaria medfører årlig 0,9-2,3 millioner dødsfall blant barn i Afrika sør for Sahara (8). I tillegg vil mange få sekveler etter sykdommen. En mulig interaksjon mellom HIV-infeksjon og malaria er derfor av stor betydning for disse barnas helse. Studier foretatt i ulike afrikanske land viser overraskende nok at malariainfeksjon hos HIV-positive barn korrelerer med forsinket utvikling av AIDS (9). Dette tyder på at malaria enten gir en viss beskyttelse mot progresjon av HIV-infeksjon eller at bruk av malariamedikamenter hemmer HIV-infeksjonen. I en studie fra Tanzania undersøkte man hvorvidt malariaparasitemi hos barn var assosiert med HIV-status (8). Man fant her at HIV-infeksjon var negativt korrelert med malariaparasitemi, men at forskjellen bare var marginalt statistisk signifikant.

PÅVIRKNING AV HIV-INFEKSJON PÅ MALARIA

En studie fra Uganda tar for seg effekten av HIV-infeksjon og økende immunsuppresjon på malariaparasitemi og klinisk malaria (10). Det blir her vist at malariaparasitemi er mer vanlig hos HIV-positive og at lave CD4-tall er assosiert med høyere parasitt-tetthet. Videre er forekomsten av klinisk malaria signifikant økt hos HIV-positive, og sannsynligheten for klinisk sykdom øker med synkende CD4-tall og langt kommet HIV-infeksjon.

Malariainfeksjon medfører ofte komplikasjoner, og dette gjelder spesielt hos små barn, gravide kvinner og personer som flytter til endemiske områder fra områder med liten malariatetthet. Ikke minst gjelder det også pasienter med immunsvikt. De vanligste komplikasjonene inkluderer cerebral malaria, hypoglykemi, nyresvikt og anemi (9). HIV-infeksjon øker forekomsten av malariaparasitemi og er assosiert med utvikling av alvorlig malaria, anemi, cerebral malaria og høy parasitt-tetthet. Malaria og HIV-infeksjon medfører begge en reduksjon i antall T-hjelpeceller og CD4-celler. HIV-infeksjonen antas imidlertid å endre den immunologiske responsen på en malariainfeksjon og slik medføre utvikling av alvorlig malaria. HIV-positive har en svekket immunrespons mot malaria med blant annet en signifikant redusert antistoff-respons mot malariaparasitten. Prevalensen av perifer

malariaparasitemi er signifikant økt hos HIV-positive, og dette gjelder også forekomsten av feber og klinisk malariainfeksjon. Videre øker risikoen for klinisk malariainfeksjon med fremskreden HIV-infeksjon, og følgelig kan en malariainfeksjon forløpe mer alvorlig hos HIV-positive.

En studie fra KwaZuluNatal-provinsen i Sør-Afrika konkluderer med at HIV-infeksjon har stor innvirkning på forløpet av en malariainfeksjon i et område med ustabil malariaforekomst (11). I endemiske områder vil gjentatt eksponering for malaria fra barndommen gi en delvis immunitet som begrenser infeksjonen, uten at den fullstendig forhindrer parasitemi og klinisk sykdom. I et område med bare moderat malariaeksponering vil infeksjon derimot nesten alltid gi klinisk sykdom. I denne studien fra et område med ustabil malariaforekomst fant man at det var flere HIV-positive enn HIV-negative med alvorlig malaria, samt at dødeligheten av sykdommen var høyere blant de HIV-positive. Det ble funnet en dobbelt så stor risiko for alvorlig malaria hos pasienter med HIV-infeksjon og en seks til åtte ganger økt risiko for død som følge av malaria i denne gruppen.

I en lignende studie fra samme område undersøkte man interaksjonene mellom HIV-infeksjon og malaria hos barn (12). Malaria- og HIV-infeksjon er begge viktige årsaker til sykdom og dødelighet blant barn i det sørlige Afrika og er følgelig viktige folkehelseproblemer. I endemiske områder vil overføring av maternelle antistoffer sammen med gjentatt malariaeksponering og sykdom i barndommen gi en delvis immunitet mot malaria. Sykdommen kan imidlertid ikke fullstendig forhindres. Hos ikke-immune individer vil derimot en malariainfeksjon så godt som alltid gi klinisk sykdom. KwaZuluNatal-provinsen er et område med ustabil malariaforekomst og høy HIV-prevalens. Man fant her at alvorlig malariainfeksjon var vanligere hos HIV-positive barn enn hos HIV-negative. Man fant derimot ingen forskjeller i parasitt-tetthet mellom HIV-positive og HIV-negative barn og heller ingen forskjell når det gjaldt symptomer på malaria. HIV-infeksjon var imidlertid assosiert med alvorlig og komplisert malaria. Infeksjon med HIV var på den annen side ingen stor risikofaktor for død som følge av malaria. Når det gjelder studien av voksne i samme region og under samme malariaepidemi, fant man derimot en sterk sammenheng mellom HIV-infeksjon og dødsfall hos malariapasienter (11).

CD4-celler begrenser parasitemien under første anfall av malaria, mens humoral immunitet utvikles senere og beskytter mot reinfeksjon. Infeksjon med HIV vil påvirke

alvorlighetsgraden av malaria og utviklingen av beskyttende immunitet. I en studie blant indiske pasienter med *P. falciparum*-malaria undersøkte man prevalensen av HIV-infeksjon og dens effekt på alvorlighetsgrad og dødelighet av malaria (13). Man fant at HIV-infeksjon var assosiert med økt risiko for alvorlig malaria, også ved normale CD4-tall. Dødeligheten av malaria var imidlertid ikke økt som følge av HIV-infeksjon. Hos HIV-positive malariapasienter i dette hypoendemiske området viste HIV-infeksjonen seg å ha ødelagt den beskyttende immunresponsen mot malaria. Infeksjon med HIV affiserer hovedsakelig CD4-cellene, som spiller en viktig rolle i immuniteten mot malaria. Denne påvirkningen av immunforsvaret skjer tidlig i HIV-infeksjonen og kan predisponere HIV-positive for mer alvorlig malaria. I studien fant man at prevalensen av HIV-infeksjon var signifikant forhøyet hos pasienter med alvorlig malaria når de ble sammenlignet med frivillige blodgivere. Dette tyder på mer alvorlig malaria hos pasienter med HIV-infeksjon.

I hyperendemiske områder vil barn utvikle immunitet mot malaria før femårsalderen. Denne immuniteten er trolig antistoff-mediert og forhindrer ikke alltid reinfeksjon, men beskytter mot høy parasittemi og alvorlig infeksjon. Cerebral malaria er derfor sjelden hos voksne i disse områdene. Antistoffresponsen mot malaria kan opprettholdes i mange år, og forekomsten av antistoffer kan til og med bli høyere hos de av befolkningen som senere blir smittet av HIV. HIV-infeksjon som oppstår etter at immuniteten er ervervet behøver derfor ikke å øke risikoen for symptomatisk eller alvorlig malaria. Man vet foreløpig ikke sikkert om HIV-infeksjon oppstått før utviklingen av immunitet øker alvorlighetsgraden av malaria ved å påvirke antistoffdannelsen (13).

I hypoendemiske områder er situasjonen annerledes. De fleste voksne vil her mangle ervervet immunitet mot malaria, og studien fra India tyder på at HIV-infeksjon predisponerer for alvorlig malaria hos disse. Forekomsten av gjentatte malariainfeksjoner viste seg å være mye høyere hos de med HIV-infeksjon enn hos de uten. Trolig vil altså HIV-infeksjon predisponere for alvorlig malaria hos ikke-immune voksne i hypoendemiske områder, samtidig som de får gjentatte anfall av sykdommen. Dette tyder på en svekket immunrespons mot malaria hos HIV-smittede, selv ved normale CD4-tall, noe som øker alvorlighetsgraden av en malariainfeksjon samt risikoen for reinfeksjon. HIV-infeksjon er derimot ikke vist å påvirke dødeligheten av malaria i disse områdene.

INTERAKSJONER MELLOM HIV-INFEKSJON OG MALARIA UNDER GRAVIDITET

1. ØKT OVERFØRING AV HIV-SMITTE FRA MOR TIL BARN

Malaria under graviditet er et alvorlig problem i Afrika sør for Sahara, og prevalensen antas å være over 50 % hos første- og annengangsgravide kvinner (14). I noen områder er dessuten forekomsten av HIV-smittede gravide på over 40 %. Uten intervensjoner vil så mange som 30-45 % av gravide med HIV overføre viruset til barna, hvorav 15-30 % intrauterint eller under fødselen. Studier har vist at samtidig infeksjon med malaria kan øke overføringen av HIV-smitte fra mor til barn, og dette betyr at interaksjoner mellom de to infeksjonene kan være av betydning for gravide i denne regionen.

Hos HIV-pasienter som får malaria, blir placenta ofte invadert av plasmodier, og resultater fra en studie fra 1998 tyder på at malariainfeksjon i placenta predisponerer for prenatal overføring av HIV-infeksjon (15). I en studie fra Kenya fra 2004 har man nøyere undersøkt hvorvidt malaria i placenta medfører økt overføring av HIV-smitte fra mor til barn (14). Man fant her at høy parasittmengde i placenta økte smitterisikoen, mens lav tetthet av parasitter var assosiert med redusert smitterisiko. Kvinner med lav tetthet av malariaparasitter hadde faktisk mindre risiko for overføring av HIV-smitte til barnet enn kvinner uten parasitter i placenta. Man antar at en lav mengde parasitter gir en økt immunrespons som beskytter mot smitteoverføring, mens en høy parasittmengde ødelegger arkitekturen i placenta og medfører økt risiko for smitteoverføring. Sammenhengen mellom malariainfeksjon i placenta og overføring av HIV-smitte fra mor til barn er også undersøkt av andre, bl.a. i Uganda (16), og i en artikkel fra Science hevdes det at risikoen for HIV-overføring er vist å være nærmere tre ganger forhøyet når placenta er infisert med plasmodier (17).

Undersøkelser har videre vist at mengden av HIV hos nyfødte er større der mødrene har både HIV- og malariainfeksjon enn der mødrene bare har HIV-infeksjon (16). Andre faktorer assosiert med økt smitteoverføring er høy mengde HIV og lave CD4-tall hos mor (14). Generelt må man definitivt kunne konkludere med at malariainfeksjon hos HIV-positive gravide øker risikoen for smitteoverføring til barnet før og under fødselen (17). Immunsvekkelse som følge av HIV-infeksjon er en faktor som svekker immunresponsen mot malariaplasmodier, og disse invaderer derved placenta, noe som fremmer virusoverføringen til fosteret og til barnet under fødselen. For å redusere risikoen for HIV-overføring fra moren,

er antiretroviral behandling i svangerskapet rimeligvis viktigst, men behandling av malariainfeksjon er også antatt å redusere overføringsrisikoen.

2. ØKT SPEDBARNSDØDELIGHET

Det forhold at samtidig malaria- og HIV-infeksjon øker risikoen for malariaparasitemi i placenta, kan medføre uheldige konsekvenser for mor og barn. En studie fra 1995 viser at samtidig forekomst av HIV-infeksjon og malariainfeksjon i placenta øker forekomsten av spedbarnsdødelighet (18). Denne er økt sammenlignet med dødeligheten når HIV-infeksjon eller malaria forekommer alene. En studie fra Malawi fra 1996 viser at HIV-infeksjon reduserer den gravide kvinnens mulighet til å kontrollere parasitemien av *P. falciparum* samt malariainfeksjon i placenta og hos den nyfødte (19). Malariainfeksjon i placenta, spesielt hos førstegangsgravide, er assosiert med lav fødselsvekt, som er den største risikofaktoren for spedbarnsdødelighet i Afrika sør for Sahara. HIV-infeksjon innvirker på immuniteten mot malaria som oppstår etter første graviditet med malariainfeksjon. Studien viser at HIV-infeksjon fremmer malariainfeksjonen hos flergangsgravide og i navlestrengen hos deres nyfødte barn. Dette medfører økt forekomst av lav fødselsvekt hos barn av kvinner med både HIV-infeksjon og malaria, med påfølgende økt spedbarnsdødelighet som resultat.

En fransk studie viser at alvorlighetsgraden av malaria under graviditet er sterkt avhengig av malariaforekomsten i området (20). Mest alvorlig malaria sees i områder med ustabil malariaforekomst, hvor malaria er uvanlig unntatt ved epidemier. I endemiske områder med stabil forekomst av malaria, er hemmet fostervekst med påfølgende lav fødselsvekt en vanlig konsekvens, spesielt i de første graviditetene. Tidligere studier har vist at frekvensen og alvorlighetsgraden av malaria i placenta er større hos gravide med samtidig HIV-infeksjon. Det er i Afrika gjort flere studier med tanke på å evaluere effekten av malariaprofylakse hos gravide i endemiske områder. Det er her funnet økt gjennomsnittlig fødselsvekt etter behandling med malariamedikamenter, spesielt hos førstegangsgravide. Det er dessuten funnet at profylaksen er mindre effektiv hos kvinner med samtidig HIV-infeksjon. Malariamedikamenters evne til å redusere malariaforekomst i placenta samt forhindre lav fødselsvekt er dårligere hos HIV-positive enn hos HIV-negative kvinner (9).

I en studie fra Zimbabwe undersøkte man effekten av HIV-infeksjon og malaria, sammen og hver for seg, på graviditet og nyfødte barn (21). HIV-positive viste seg å ha større risiko for

malariaanfall under graviditet enn HIV-negative. Infeksjonene var hver for seg var assosiert med økt risiko for både lav fødselsvekt og lav Apgar score, med påfølgende økt spedbarnsdødelighet som resultat. Samtidig malaria- og HIV-infeksjon hos den gravide var assosiert med ytterligere økt spedbarnsdødelighet. Forekomst av begge infeksjonene samtidig var faktisk assosiert med økt dødelighet hos både mor og barn, og for barna gjaldt dette både dødsfall under fødselen og tidlig spedbarnsdød. Studien viser at de to infeksjonene hver for seg gir økt risiko for spedbarnsdødelighet, mens samtidig forekomst av malaria- og HIV-infeksjon øker risikoen ytterligere. Dette skyldes interaksjoner mellom HIV-infeksjon og malaria.

3. ØKT FOREKOMST AV ANEMI UNDER GRAVIDITET

Malaria er kjent som en viktig årsak til anemi i Afrika sør for Sahara, spesielt hos første- og annengangsgravide (22). Jernmangel er viktigste ernæringsmessige årsak til anemi, og dette gjelder spesielt hos flergangsgravide. HIV-infeksjon er også assosiert med anemi under graviditet og har trolig både en direkte effekt ved å senke Hb-nivået og en indirekte effekt ved å øke forekomsten av malaria. Jernmangelanemi og malaria er på den annen side begge assosiert med ødeleggelse av immunforsvaret, og de kan slik påvirke HIV-infeksjon og andre eventuelle infeksjoner.

I en studie fra Kenya fra 2001 fant man at malaria var vanligere i alle svangerskap hos gravide med HIV-infeksjon enn hos HIV-negative gravide (22). Den økte risikoen for malaria hos HIV-positive gravide gjaldt uavhengig av om de hadde utviklet AIDS eller alvorlig immunsuppresjon. Forekomsten av anemi var dessuten økt hos HIV-positive i alle svangerskap, og høyest forekomst av anemi ble funnet hos gravide HIV-smittede med samtidig malariainfeksjon. HIV- og malariainfeksjon er fra tidligere kjent som viktige uavhengige risikofaktorer for anemi under graviditet, og det er også kjent at anemi under graviditet øker risikoen for HIV-smitte fra mor til barn. Studien fra Kenya viser at interaksjoner mellom malaria- og HIV-infeksjon hos gravide øker forekomsten av anemi hos disse kvinnene, og dette kan igjen ha uheldige konsekvenser for mor og barn. Av de alvorligste kan nevnes økt mødredødelighet og flere dødsfall hos barna, samt økt risiko for overføring av HIV-smitte til fosteret og til barnet under fødselen.

4. ØKT ALVORLIGHETSGRAD AV MALARIA HOS DEN GRAVIDE

En studie fra 2004 viser at HIV-infeksjon øker risikoen for malaria hos gravide kvinner (23). Dette skyldes ødeleggelse av immunresponsen mot malaria, og denne ødeleggelsen er størst hos de mest immunsupprimerte kvinnene. I områder med høy malariaforekomst har gravide større risiko for malariainfeksjon enn ikke-gravide, og de har høyere parasitt-tetthet. Hos HIV-positive øker parasitt-tettheten med fallende CD4-tall, og både parasitt-tetthet og malariaprevalens er høyere hos gravide med HIV-infeksjon enn hos andre gravide. Denne sammenhengen mellom HIV-infeksjon og malaria gjelder for alle graviditeter hos en kvinne. Hos HIV-negative kvinner vil en malariainfeksjon normalt være verre hos kvinner i deres første graviditeter enn hos flergangsgravide, og dette skyldes antistoffdannelse ved fremskridende graviditet og økende antall graviditeter. HIV-infeksjon påvirker denne antistoffdannelsen og gjør at HIV-smittede flergangsgravide er mindre beskyttet mot malaria enn HIV-negative. Disse får derved både oftere malaria og mer alvorlig malariainfeksjon.

Flere studier tyder på at HIV-infeksjon i tillegg til å øke forekomsten av malariaparasitter i blodet, også hemmer immuniteten mot malaria i placenta hos flergangsgravide (1). De mest sannsynlige mekanismene for interaksjoner mellom HIV-infeksjon og malaria er en TNF-alfa-mediert oppregulering av HIV-replikasjonen ved akutt malaria og en ødeleggelse av malariaspesifikk immunitet, assosiert med Th1-cytokin-responser, hos gravide og voksne med langtkommet HIV-infeksjon. Det finnes økende bevis for interaksjoner mellom malaria og HIV-infeksjon, spesielt hos gravide og hos de med langt fremskreden HIV-infeksjon, med økt malariaforekomst og mer alvorlig malaria som resultat.

5. OPPSUMMERING

En artikkel fra 2002 oppsummerer de funnene som er gjort med hensyn til interaksjoner mellom malaria og HIV-infeksjon hos gravide (1), og en lignende oppsummering finnes i en artikkel fra Tidsskriftet (24): Gravide med HIV-infeksjon har større risiko for å få malaria enn HIV-negative gravide, og de får ofte mer alvorlig malaria.. HIV-infeksjon øker risikoen for malariainfeksjon i placenta, og dette medfører blant annet økt spedbarnsdødelighet. Gravide med både malaria og HIV-infeksjon er dessuten hyppigere anemiske, og de har økt risiko for å smitte barnet med HIV.

Malaria under graviditet kan ha alvorlige konsekvenser for både mor og barn, og trolig skyldes dette at placenta er et karrikt organ hvor malariaparasitten kan formere seg, beskyttet mot systemiske immunmekanismer. Malariainfeksjon i placenta medfører ofte lav fødselsvekt, med påfølgende økt dødelighet hos spedbarna. Risikoen for malaria i placenta er størst under de første graviditetene, og dette tyder på at kvinnen erverver en delvis immunitet som begrenser malariainfeksjon i placenta under senere graviditeter. Tidligere studier har vist høy forekomst av malaria i placenta hos HIV-smittede flergangsgravide, og dette tyder på at HIV-positive ikke opparbeider den graviditetsspesifikke immuniteten som HIV-negative har. Malaria i placenta hos HIV-smittede medfører økt risiko for uheldige konsekvenser som overføring av HIV-infeksjon til fosteret eller barnet under fødselen, økt spedbarnsdødelighet og anemi hos den gravide. Spesielt er risikoen økt for anemi under graviditet, medførende lav fødselsvekt hos barna og økt spedbarnsdødelighet.

KONKLUSJON

HIV-infeksjon gir økt forekomst av malaria, mens malariainfeksjon på sin side øker HIV-replikasjonen. Det foreligger dermed en gjensidig påvirkning mellom de to infeksjonene. Denne sammenhengen er mest alvorlig hos gravide, der HIV-infeksjon gir økt risiko for malariainfeksjon i placenta, med påfølgende økt spedbarnsdødelighet samt økt risiko for HIV-smitte fra mor til barn. Det er vist at samtidig infeksjon med HIV og malaria hos mor er signifikant assosiert med økt vertikal HIV-smitte. Det er videre funnet en større mengde HIV hos nyfødte barn av mødre med både malaria- og HIV-infeksjon enn hos barn av de med HIV-infeksjon alene.

Malaria hos HIV-smittede fører i likhet med andre aktuelle infeksjoner til progredierende HIV-infeksjon med påfølgende utvikling av AIDS. Utviklingen av AIDS er relatert til fallende CD4-tall og økt mengde HIV i blodet. Infeksjoner hos HIV-positive øker HIV-replikasjonen, og behandling av disse infeksjonene er derfor blitt sterkt anbefalt med tanke på å begrense AIDS-epidemien. Det er fremsatt en hypotese om at en kronisk immunaktivering på grunn av stadige infeksjoner kan være en medvirkende årsak til HIV-epidemiens omfang i Afrika. Det er holdepunkter for at dette medfører enklere overføring av HIV-smitte samt raskere progresjon av HIV-infeksjonen. Det er dermed av særlig betydning å behandle andre samtidige infeksjoner i områder hvor store befolkningsgrupper er rammet av disse – samt av

HIV-infeksjon. Forebygging og behandling av malaria er antatt å kunne være et viktig tilskudd til antiretroviral behandling for å minske risikoen for HIV-smitte fra mor til barn.

Når det gjelder interaksjoner mellom HIV-infeksjon og malaria blir konklusjonen følgende: Infeksjonene påvirker hverandre gjensidig ved at malaria gir økt progresjon av HIV-infeksjon samtidig som HIV-infeksjon gir både økt forekomst av infeksjon med malaria og mer alvorlig malaria. Spesielt hos gravide er sammenhengen viktig, da HIV-infeksjon gir økt forekomst av malariainfeksjon i placenta, medførende økt spedbarnsdødelighet og økt overføring av HIV-smitte fra mor til barn. Mødre med flere enn to graviditeter oppnår normalt en graviditetsspesifikk immunitet mot malaria, men denne er ikke til stede hos HIV-smittede flergangsgravide. Samtidig infeksjon med HIV og malaria øker risikoen for anemi under graviditet, noe som igjen øker risikoen for overføring av HIV-smitte fra mor til barn. Mødredødeligheten er dessuten økt der begge infeksjonene foreligger samtidig.

Malariamedikamenter kan på den annen side hemme forløpet av en HIV-infeksjon ved å bremse virusreplikasjonen. Man kan slik hindre progresjon av HIV-infeksjonen samt redusere risikoen for smitteoverføring ved å behandle malariainfeksjon hos HIV-positive. Forebygging og behandling av malaria hos gravide kan kombineres med antiretroviral behandling for å redusere risikoen for HIV-overføring fra mor til barn.

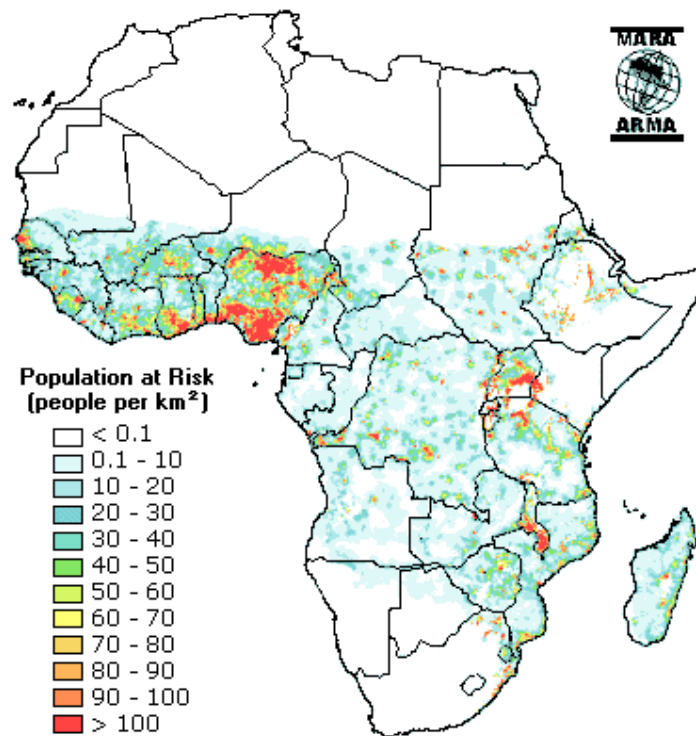
I motsetning til hva man først trodde, har det vist seg å foreligge en rekke interaksjoner mellom HIV-infeksjon og malaria. Dette kan tenkes å være av betydning for befolkningen i områder med høy forekomst av både malaria- og HIV-infeksjon, i første rekke land i Afrika sør for Sahara. Studiene som hittil er utført tyder imidlertid ikke på at disse interaksjonene har noen vesentlig innvirkning på morbiditet og mortalitet i de aktuelle områder. De er følgelig foreløpig ikke vist å ha alvorlige konsekvenser for folkehelsen.

Litteraturhenvísninger:

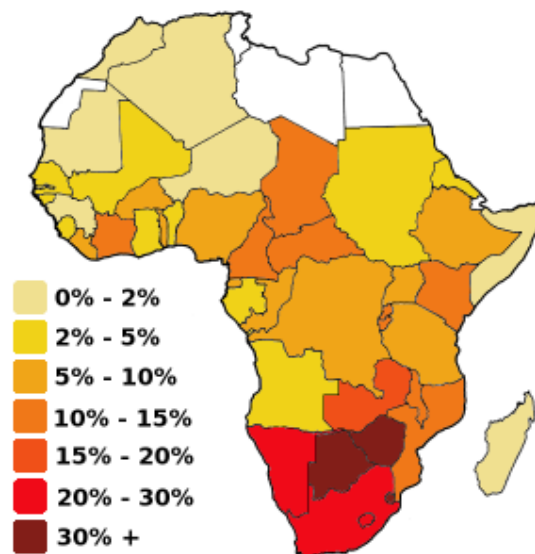
1. Rowland-Jones SL, Lohman B. Interactions between malaria and HIV infection – an emerging public health problem? *Microbes and Infection* 2002; 4: 1265-1270.
2. Xiao L, Owen SM, Rudolph DL, Lal RB, Lal AA. Plasmodium falciparum antigen-induced human immunodeficiency virus type 1 replication is mediated through induction of tumor necrosis factor- α . *Journal of Infectious Diseases* 1998; 177: 437-445.
3. Sperber K, Kalb TH, Stecher VJ, Banerjee R, Mayer L. Inhibition of human immunodeficiency virus type 1 replication by hydroxychloroquine in T cells and monocytes. *AIDS Research and Human Retroviruses* 1993; 9: 91-98.
4. Pardridge WM, Yang J, Diagne A. Chloroquine inhibits HIV-1 replication in human peripheral blood lymphocytes. *Immunology Letters* 1998; 64: 45-47.
5. Hoffman IF, Jere CS, Taylor TE, Munthali P, Dyer JR, Wirima JJ et al. The effect of Plasmodium falciparum malaria on HIV-1 RNA blood plasma concentration. *AIDS* 1999; 13: 487-494.
6. Pisell TL, Hoffman IF, Jere CS, Ballard SB, Molyneux ME, Butera ST et al. Immune activation and induction of HIV-1 replication within CD14 macrophages during acute Plasmodium falciparum malaria coinfection. *AIDS* 2002; 16: 1503-1509.
7. Bentwich Z. Concurrent infections that raise the HIV viral load. *Journal of HIV Therapy* 2003; 8: 72-75.
8. Villamor E, Fataki MR, Mbise RL, Fawzi WW. Malaria parasitemia in relation to HIV status and vitamin A supplementation among pre-school children. *Tropical Medicine and International Health* 2003; 8: 1051-1061.
9. Chirenda J, Murugasampillay S. Malaria and HIV co-infection: available evidence, gaps and possible interventions. *Central African Journal of Medicine* 2003; 49: 66-71.
10. Whitworth J, Morgan D, Quigley M, Smith A, Mayanja B, Eotu H et al. Effect of HIV-1 and increasing immunosuppression on malaria parasitaemia and clinical episodes in adults in rural Uganda: a cohort study. *Lancet* 2000; 356: 1051-1056.
11. Grimwade K, French N, Mbatha DD, Zungu DD, Dedicoat M, Gilks CF. HIV infection as a cofactor for severe falciparum malaria in adults living in a region of unstable malaria transmission in South Africa. *AIDS* 2004; 18: 547-554.
12. Grimwade K, French N, Mbatha DD, Zungu DD, Dedicoat M, Gilks CF. Childhood malaria in a region of unstable transmission and high human immunodeficiency virus prevalence. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2003; 22: 1057-1063.
13. Khasnis AA, Karnad DR. Human immunodeficiency virus type 1 infection in patients with severe falciparum malaria in urban India. *Journal of Postgraduate Medicine* 2003; 49: 114-117.

14. Ayisi JG, van Eijk AM, Newman RD, ter Kuile FO, Shi YP, Yang C et al. Maternal malaria and perinatal HIV transmission, western Kenya. *Emerging Infectious Diseases* 2004; 10: 643-652.
15. Chandramohan D, Greenwood BM. Is there an interaction between human immunodeficiency virus and *Plasmodium falciparum*? *International Journal of Epidemiology* 1998; 27: 296-301.
16. Brahmbhatt H, Kigozi G, Wabwire-Mangen F, Serwadda D, Sewankambo N, Lutalo T et al. The effects of placental malaria on mother-to-child HIV transmission in Rakai, Uganda. *AIDS* 2003; 17: 2539-2541.
17. Cohen J. *Epidemiology*. Mother's malaria appears to enhance spread of AIDS virus. *Science* 2003; 302: 1311.
18. Bloland PB, Wirima JJ, Steketee RW, Chilima B, Hightower A, Breman JG. Maternal HIV infection and infant mortality in Malawi: evidence for increased mortality due to placental malaria infection. *AIDS* 1995; 9: 721-726.
19. Steketee RW, Wirima JJ, Bloland PB, Chilima b, Mermin JH, Chitsulo L et al. Impairment of a pregnant woman's ability to limit *Plasmodium falciparum* by infection with human immunodeficiency virus type-1. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1996; 55: 42-49.
20. Cot M, Deloron P. Malaria during pregnancy: consequences and interventional perspectives. *Medecine Tropicale* 2003; 63: 369-380.
21. Ticconi C, Mapfumo M, Dorrucci M, Naha N, Tarira E, Pietropolli A et al. Effect of maternal HIV and malaria infection on pregnancy and perinatal outcome in Zimbabwe. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2003; 34: 289-294.
22. Van Eijk AM, Ayisi JG, Ter Kuile FO, Misore A, Otieno JA, Kolczak M et al. Human immunodeficiency virus seropositivity and malaria as risk factors for third-trimester anemia in asymptomatic pregnant women in western Kenya. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 2001; 65: 623-630.
23. Mount AM, Mwapasa V, Elliott SR, Beeson JG, Tadesse E, Lema VM et al. Impairment of humoral immunity to *Plasmodium falciparum* malaria in pregnancy by HIV infection. *Lancet* 2004; 363: 1860-1867.
24. Lindtjørn B. Malaria øker risikoen for HIV-smitte fra mor til barn. *Tidsskrift for den norske Lægeforening* 2003; 123: 3426.

Figur 1



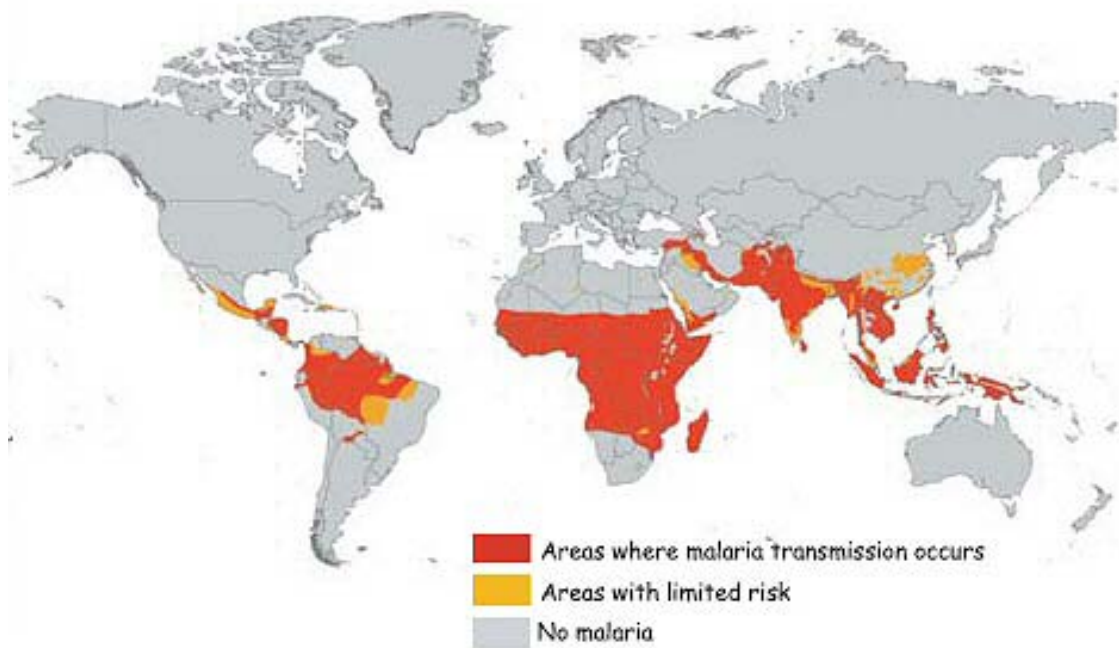
Malaria



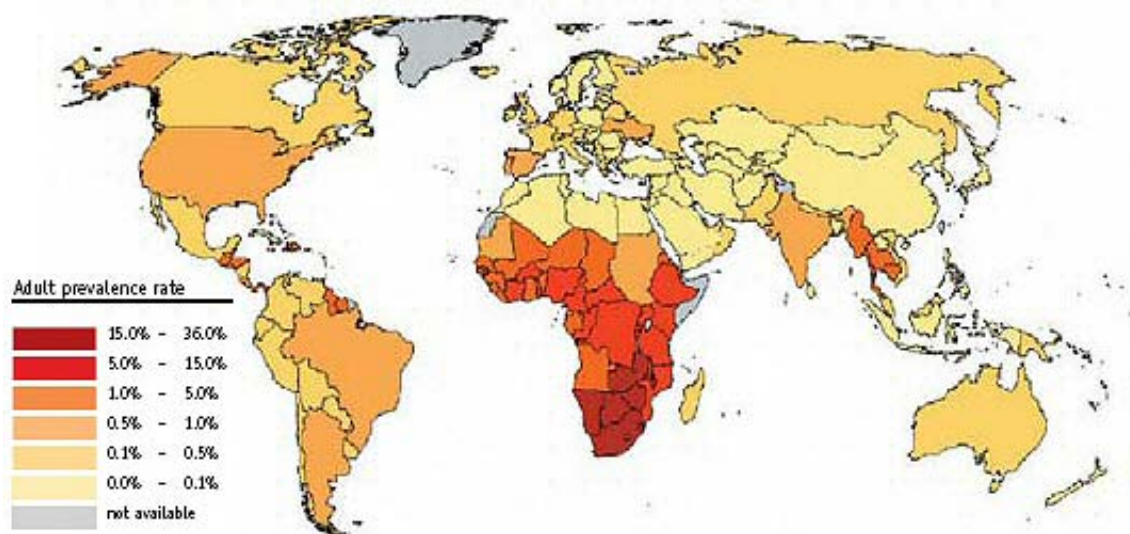
HIV/AIDS

Percentage of population with HIV/AIDS. (no data available for white-coloured areas)

Figur 2



Distribution of endemic malaria



Distribution of HIV prevalence

ABSTRACT

Malaria is one of the most prevalent infectious diseases in the world and it has an estimated mortality of over a million people each year. Approximately 90 % of the annual 300 million cases of acute malaria take place in sub-Saharan Africa, the region with the greatest burden of HIV, with an estimated 30 million people infected over the past two decades. The potential for interactions between the two infections is clearly of considerable public health importance and is also highly relevant in Southeast Asia, as the HIV epidemic continues to grow in regions of high malaria endemicity.

Initial reports suggested that there was little evidence for significant interactions between HIV infection and malaria, but several studies from the last decade have changed this view. These studies demonstrate that the two infections interact with each other in a way that leads to progression of both diseases. HIV-infected people are more likely to experience both malaria parasitaemia and clinical malaria, and acute malaria can up-regulate HIV replication, leading to progression of the HIV infection.

The interactions are most serious in pregnant women, where HIV infection increases the risk of placental malaria, leading to increased infant mortality and increased HIV transmission from mother to child. Women with more than two pregnancies normally achieve a pregnancy specific immunity against malaria, but HIV-infected multigravidae women lack this immunity. Dual infection with HIV and malaria increases the risk of anemia during pregnancy, contributing to an increased risk of HIV transmission from mother to child.

On the other hand, antimalarial therapy can slow down the progression of an HIV infection by reducing the HIV replication. In this way, one may decrease HIV progression and the risk of transmission. In the same way, prevention and treatment of malaria during pregnancy may decrease transmission of HIV from mother to child.

Although initial reports suggested little evidence for significant interactions between HIV infection and malaria, more recent studies have changed this view. This may be of importance for the population in areas with a great burden of both HIV infection and malaria, dominantly in sub-Saharan Africa. However, the studies conducted until now do not show any significant impact on morbidity and mortality in the relevant regions. This means that the interactions between HIV infection and malaria are not yet shown to have serious consequences for public health.